Aus der Universitäts-Kinderklinik zu Breslau.
Direktor: Professor Dr. K. Stolte.

Über den Wirkungsmechanismus von Cylotropin und Atophanyl im menschlichen Körper und deren Einfluß auf das Bakterienwachstum.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde
bei der Medizinischen Fakultät der
Schlesischen Friedrich-Wilhelms-Universität zu Breslau.

Vorgelegt von

Rose Fleischmann
Volontärassistentin an der Universitäts-Kinderklinik zu Breslau.

1932

Druck der Breslauer Genossenschafts-Buchdruckerei e. G. m. b. H.

Gedruckt mit Genehmigung
der medizinischen Fakultät der Universität Breslau.

1. Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. Knauer,
2. Berichterstatter: Prof. Dr. Stolte.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

1. Teil.

In den letzten Jahrzehnten ist wiederholt versucht worden, pyogene Blutinfektionen durch chemotherapeutische Mittel zu bekämpfen. Es ist durchaus verständlich, daß man gerade hier ein Medikament finden möchte, das intravenös injiziert werden kann, um diesen schweren Erkrankungen nicht machtlos gegenüber zu stehen. Die große Zahl der empfohlenen Mittel läßt erkennen, daß kein einziges die bisher darauf gesetzten Hoffnungen voll und ganz erfüllt hat. Der Gedanke liegt nahe, die allgemeine Infektion des Körpers mit den örtlichen eitrigen Entzündungen, für deren Bekämpfung eine Reihe von Antisepticis zur Verfügung steht, in Parallele zu setzen. Es ist jedoch schwer, bei diesen Mitteln zu entscheiden, wie sie wirken und wo sie angreifen. Beruht die günstige Wirkung auf der bakteriziden Kraft der Stoffe im Sinne einer sogenannten „inneren Desinfektion" oder werden die natürlichen Schutzvorrichtungen des Körpers durch sie zu vermehrter Leistung angeregt?

Der Gedanke der inneren Desinfektion fand zuerst einen Ausdruck in der von Ehrlich (1) eingeführten Chemotherapie. Von weiteren Autoren, die diesen Gedanken ausbauten seien Blumenthal, (2) der das Silberatoxyl empfahl, Bacelli, (3) der mit sehr verdünnten Sublimatlösungen arbeitete und Morgenroth, (4) der das Chinin bei septischen Erkrankungen anwandte, kurz erwähnt. Es würde zu weit führen, all die Stoffe zu nennen, die zur Behandlung septischer Erkrankungen empfohlen worden sind. Alle haben begeisterte Vertreter gefunden, bei der Mehrzahl fehlt es aber auch nicht an Stimmen, die sich sehr vorsichtig, ja sogar ablehnend äußerten.

Welche Mittel und Wege wurden bisher angewandt, um die Wirkung derartiger Stoffe zu prüfen? Wohl jeder Autor hat zuerst versucht, die Bakterizidie im Reagensglasversuch zu studieren. Diese Methode kann jedoch zu Trugschlüssen führen, da wir nicht wissen können, welche Umsetzungen das betreffende Medikament nach seiner Aufnahme in den

menschlichen Körper erfährt. Es ist deshalb als ein großer Fortschritt zu bezeichnen, daß man versucht hat, durch Tierversuche die Wirksamkeit näher zu prüfen. Aber auch der Tierversuch gibt nur an, wie das Medikament bei der betreffenden Tierspezies wirkt und läßt die Möglichkeit offen, daß die Wirkung im menschlichen Körper eine wesentlich andere sein kann. Deshalb war man bei der Beurteilung derartiger Präparate fast durchweg auf die am Krankenbett gemachten Erfahrungen angewiesen. Es ist allgemein bekannt, wie verschieden nicht nur Mitglieder verschiedener Rassen, sondern auch Angehörige der gleichen Familie auf eine bestimmte Infektion bezw. ein besonderes Medikament reagieren können. Diese Andeutungen mögen genügen, um erkennen zu lassen, wie schwierig es ist, die Wirksamkeit von Medikamenten zu prüfen und wie vorsichtig man hier bei der Deutung von Erfolgen sein muß.

An der Breslauer Klinik sind von Knauer (5) eine Reihe Versuche unternommen worden, die den menschlichen Körper bei der Prüfung chemotherapeutischer Stoffe in den Kreis der Betrachtungen einbeziehen wollten. Auf Grund der guten Wirkung des Neosalvarsans bei maligner Diphtherie prüfte er das Diphtheriebazillenwachstum auf Blut von Diphtheriekranken vor und nach Neosalvarsaninjektionen. Hierdurch sollte der reagierende Körper mit seinen Abwehrkräften wie Leukocytose, Retikuloendothel und Abwehrfermenten bei der Prüfung der Wirksamkeit mit herangezogen werden. Diese Versuche sind demnach keine reinen Reagensglasversuche, sondern kommen den Verhältnissen im menschlichen Körper ziemlich nahe. Die von Knauer angewandte Methodik hatte sich in seinen Versuchen als sehr brauchbar erwiesen und es wurde deshalb versucht, auch andere Medikamente mit dieser Methodik auf ihre Wirksamkeit im menschlichen Körper zu prüfen. Es ist verständlich, daß hier zunächst die intravenös injizierbaren Präparate gewählt wurden, weil man bei ihnen genau feststellen kann, welche Menge der Substanz wirklich in den menschlichen Körper eingeführt wird. Die Beurteilung dürfte bei Präparaten, die oral zugeführt werden, erheblich schwieriger sein, da hier individuelle Verschiedenheiten der Größe und Schnelligkeit der Resorption neben der Ausscheidung

mitspielen und da besonders bei schwerkranken Kindern die Gefahr besteht, daß durch Erbrechen ein Teil des eingeführten Medikamentes wieder herausbefördert wird. Im Rahmen dieser Untersuchungen hatte ich die Aufgabe, den Einfluß von Cylotropin und Atophanyl im menschlichen Körper zu studieren.

Der erste Teil meiner Arbeit stellt die mit Cylotropin gemachten Versuche dar. Dieses Präparat wurde im Jahre 1923 von Picard (6) in die Behandlung eingeführt. Es soll intravenös injiziert werden und enthält in Ampullen von 5 ccm 2,0 g Urotropin, 0,8 g Natrium salicylicum und 0,2 g Coffeinum natrio-salicylicum. Picard ging bei dieser Zusammensetzung von dem Gedanken aus, durch Zusatz von Salicylsäure den Säuregrad zu verstärken, eine Ansicht, die kaum zutreffend sein dürfte, zumal das Cylotropin alkalisch reagiert und die Wirkung des Cylotropins durch gleichzeitige Säureverabreichung verstärkt wird, wie aus späteren Versuchen hervorgeht. Durch das hinzugefügte Coffein wollte er eine bessere Durchblutung der Niere und damit eine Steigerung der Diurese erzielen. Vom Urotropin wissen wir, daß es in den Harnwegen gespalten wird und daß dadurch Formaldehyd in Freiheit gesetzt wird. Dieses kann nunmehr seine bakteriziden Kräfte entfalten. Die Wirkung des Urotropins ist umso günstiger, je saurer das umgebende Milieu ist. Bei meinen Versuchen ging ich folgendermaßen vor. Kindern, die an Infektionen der Harnwege bezw. Chorea minor litten, wurde aus der Armvene 1 ccm Blut entnommen, dieses wurde mit 10 ccm Agar zu einer Blutplatte gegossen. Der Patient erhielt danach 10 ccm Cylotropin intravenös und 3 Minuten später wurde wiederum in der gleichen Art und Weise Blut entnommen und verarbeitet. Diese Blutplatten wurden zur Prüfung der Sterilität zuerst 24 Stunden bei 37° im Blutschrank gehalten und dann mit Kochsalzaufschwemmungen 4 verschiedener Bakterienstämme beimpft. Von 24 zu 24 Stunden wurde dann das Wachstum kontrolliert. Die Versuche sind in Tabelle I dargestellt.

Bei insgesamt 6 Patienten wurde das Cylotropin auf seine Wirksamkeit geprüft. Die Versuche 1 bis 5 zeigen keinerlei Unterschiede vor und nach Cylotropininjektionen. Wenn

auch bei Streptococcus viridans ein etwas schlechteres Wachstum zu erkennen ist, so wissen wir doch gerade von diesem Erreger, daß er an und für sich sehr zart wächst und den geringsten Veränderungen des Nährbodens gegenüber sich als besonders empfindlich erweist. Bei Versuch 6 ist auf der Platte nach Cylotropininjektion Staphylococcus aureus nicht gewachsen, jedoch kann das ein Zufall sein. Aus dieser Tabelle geht jedenfalls ziemlich eindeutig hervor, daß das Cylotropin im Blut selbst keine bakteriziden Kräfte entfaltet. Das war auch garnicht erwartet worden. Das Cylotropin soll seine Wirkung erst in den Harnwegen ausüben. Aus diesem Grunde war es naheliegend, zu prüfen, wie Bakterien auf Urin vor und nach Cylotropininjektion wachsen. Diese Versuche sind in Tabelle 2 und 3 angeführt. Wir gingen hierbei folgendermaßen vor. Vor der Injektion von Cylotropin wurde Katheterurin entnommen und mit 1,0 bezw. 1,5 Urin und 10 ccm Agar eine Platte hergestellt. Zwei Stunden nach der Cylotropininjektion wurde erneut Urin entnommen und in der gleichen Art und Weise verarbeitet. Die Platten kamen genau wie die Blutplatten für 24 Stunden in den Blutschrank, wurden dann mit den gleichen Bakterienstämmen beimpft und in der üblichen Art und Weise geprüft. Wir waren von dem Ausfall dieses Versuches einigermaßen überrascht. Zeigte er doch ganz eindeutig, daß auch auf dem Urin nach Cylotropininjektion die Bakterien fast ebenso gut wachsen wie vorher und daß insbesondere Colibazillen — und auf diese kommt es hier besonders an — nicht im geringsten eine Hemmung erkennen lassen.

Nun ist allgemein bekannt, daß die Abspaltung von Urotropin nur im sauren Milieu vor sich geht. Wir hatten bei den ersten Versuchen fortlaufend die P_H des Urins geprüft und festgestellt, daß sie zwischen 7,39 und 8,69 lag. Deshalb versuchten wir die Acidität des Harnes durch Säurezufuhr zu erhöhen. Zu diesem Zweck erhielten unsere Patienten 3 × täglich 15 Tropfen verdünnte Salzsäure und es gelang hierdurch nach 3—6 Tagen einen stark sauren Harn mit einer P_H von 5,9, dem Optimum der Urotropinwirkung, zu

bekommen. In 6 Versuchen wurde in Tabelle 3 das Bakterienwachstum von 4 Stämmen auf Urinplatten vor und nach Cylotropininjektion geprüft. Wenn man diese Tabelle mit der Tabelle II vergleicht, so erkennt man sofort den enormen Unterschied. Nunmehr ist die Wachstumshemmung nach Cylotropininjektion ganz augenfällig. Bei Streptococcus viridans wird eine völlige Unterdrückung des Wachstums erzielt, auch Staphylococcen, Pneumococcen und Colibazillen werden im Wachstum stark gehemmt. Daß der Säuregrad des Urins nicht diese Wachstumshemmung bedingt, zeigt der erste Teil der Versuche in Tabelle III. Der angesäuerte Urin vor Cylotropininjektion übt keinerlei bakterizide Wirkung aus.

Zur Ergänzung vorstehender Versuche wurden noch reine Plattenversuche ausgeführt. Wir setzten hier zu Agar bezw. Bouillon Cylotropin in steigenden Mengen zu. Diese Platten wurden in der gleichen Art und Weise wie die früheren Blutplatten beimpft und von 24 bis 24 Stunden die Resultate abgelesen. Bei Zusatz von 1,0 und 0,5 Cylotropin zu 9,0 bezw. 9,5 Agar bezw. Levinthalagar wird das Bakterienwachstum völlig unterdrückt, wie die Versuche in Tabelle IV erkennen lassen. Auch 0,1 Cylotropin führt in der Mehrzahl aller Fälle zu einer Hemmung des Wachstums. Bei geringeren Konzentrationen jedoch, ähnlich wie wir sie im menschlichen Körper erzielen dürften, ist das Bakterienwachstum das gleiche wie auf den Kontrollplatten.

In Tabelle V ist ein Versuch dargestellt, der den Zusatz von Cylotropin zu Bouillon prüfen soll. Es interessierte uns hierbei besonders die Veränderung der P_H. Die Änderung ist so unbedeutend, daß sie die Unterdrückung des Bakterienwachstums bei der stärksten Konzentration nicht erklären kann. Die bakterizide Wirkung dürfte demnach dem Cylotropin selbst zuzuschreiben sein, jedoch ist hierzu eine derartige Konzentration notwendig, wie sie im menschlichen Körper niemals erzielt werden kann. In dem einen Fall hatten wir durch Errechnung der Blutmenge bestimmt, wieviel Cylotropin nach Injektion im ccm Blut enthalten ist. Wir kamen dabei auf Mengen von 0,0025 bis 0,005 g. Wie auch die

Plattenversuche zeigen, übt das Cylotropin in der im Blut erlangten Konzentration keinerlei Wirkung aus. Im übrigen kommt der bloße Zusatz von Medikamenten zu Nährböden oder Nährbouillon aus den früher angeführten Gründen den Verhältnissen im menschlichen Körper zu wenig nahe, so daß wir aus den Reagensglasversuchen keine Rückschlüsse auf die Wirkung des Cylotropins im Blut ableiten wollen.

Das Cylotropin wurde von Picard bei der Behandlung von Cystopyelitis empfohlen. Er behandelte akute und chronische Fälle, die zum Teil durch Colibazillen, zum Teil durch Gonnococcen oder Mischinfektionen verursacht waren. Picard rühmt besonders die Wirkung bei der Cystopyelitis von Kranken mit Prostatahypertrophie. Schon nach wenigen Stunden reagierte der vorher alkalische Urin leicht sauer, der Eiweißgehalt sowie die Leukocytenzahl gingen zurück. Auf die Fieberkurve soll das Cylotropin günstig eingewirkt haben. Dem Urotropin steht das Cylotropin in keiner Weise nach und soll dabei den großen Vorzug haben, daß Tenesmen nicht beobachtet werden. Am häufigsten wurde es bisher bei Infektionen der Harnwege angewandt. Daß auch beim Kind hierbei gute Resultate erzielt werden, zeigt eine Veröffentlichung von Perl (7) aus der Breslauer Kinderklinik. Auch Rietschel empfiehlt dieses Präparat als „die bisher beste Behandlungsmethode der postoperativen Urinverhaltung, um die Blasenfunktion wieder in Gang zu bringen". Das Cylotropin ist hierbei dem Urotropin entschieden vorzuziehen, da Tenesmen und Hämaturien, die nach Urotropininjektion häufig beobachtet werden, hierbei niemals vorkommen sollen. Die Wirkung des Cylotropins bew. des Urotropins bei Erkrankungen der Harnwege ist allgemein anerkannt. Nicht ganz so übereinstimmend sind die Resultate, die man bei anderen Infektionen mit ihm erzielt hat. Kaufmann (8) und Schaarf (9) wandten es bei Erkrankungen der Gallenwege mit scheinbar gutem Erfolge an. Schreyer (10) und Hinsberg (11) rühmen die Wirkung von Urotropin bei otogener Meningitis, andere Autoren (Josefson, Schagan [12, 13]) wandten es bei Poliomyelitis, Encephalitis und Chorea minor an. Auch hier sollen die Erfolge ermutigend sein.

Nach unseren Versuchen werden wir die Hauptwirkung bei Erkrankungen der Harnwege erwarten dürfen. Es ist niemals möglich, die P_H des Blutes derart zu verändern, daß in ihm Formaldehyd abgespalten werden kann. Aus diesem Grunde dürfte es bei der Behandlung septischer Erkrankungen sich als wirkungslos erweisen, abgesehen davon, daß möglicher Weise Bakterien, die durch die Nieren ausgeschieden werden, abgetötet werden. Nach dem Ausfall unserer Versuche würden wir zur Verstärkung der Wirkung verlangen, daß man auch beim Cylotropin ähnlich wie beim oral zugeführten Urotropin erstreben soll, daß die Reaktion des Urins stark sauer ist. Dann dürfte nach dem Ausfall unserer Versuche die Wirkung des Cylotropins noch erheblich besser werden. Nach dem Ansfall der Versuche ist es ferner sehr unwahrscheinlich, daß im Liquor aus Urotropin Formaldehyd in größerer Menge abgespalten wird, da auch hier niemals die entsprechende Wasserstoffionenkonzentration vorhanden sein dürfte.

2. Teil.

Nachdem in dem ersten Teil der Arbeit ein Präparat zur Prüfung gelangte, von dem man a priori annehmen konnte, daß es im Blut wenig oder nicht bakterizid wirkt, wurde für den zweiten Teil der Versuche ein Medikament gewählt, das besonders gern bei septischen Erkrankungen angewendet wird, das Atophanyl. Wir benutzten hier die zur intravenösen Injektion gebräuchlichen Ampullen von 10 ccm Inhalt. In einer solchen Ampulle sind 0,5 g Atophannatrium und 0,5 g Natrium salicylicum in Aqua dest. gelöst. Die Patienten, bei denen es zur Anwendung gelangte, waren Fälle von Gelenkrheumatismus; einer davon litt außerdem an einer rheumatischen Purpura. Die Versuchsanordnung war fast völlig die gleiche wie bei den Cylotropinversuchen. Es wurde den Patienten vor der Injektion 1 ccm Blut entnommen, mit 10 ccm Agar zu einer Platte gegossen und darauf 10 ccm Atophanyl langsam intravenös injiziert. Drei Minuten nach Beendigung der Injektion wurde wiederum Blut entnommen und in der gleichen Weise wie soeben verarbeitet. Die Platten wurden 24 Stunden

bei Brutschranktemperatur aufgehoben uud dann mit Kochsalzaufschwemmungen von Straphylococcus aureus, Streptococcus viridans, Pneumococcen und Bakterium coli geimpft. Nach 24 Stunden wurde erstmalig abgelesen, nach 48 Stunden erfolgte eine weitere Prüfung. Die entsprechenden Versuche sind in Tabelle VI aufgeführt. Insgesamt bei 10 Patienten wendeten wir das Atophanyl an. Während auf den Blutplatten vor der Atophanylinjektion bei allen Fällen ein gutes Wachstum zu erkennen ist, zeigen die Platten, die mit Blut nach der Atophanylinjektion hergestellt wurden, eine auffallende Hemmung des Bakterienwachstums. Es ist interessant, daß diese Hemmung nicht nur bei Streptococcus viridans zu erkennen ist, sondern daß auch Pneumococcen, Colibazillen und insbesondere Staphylococcen deutlich im Wachstum unterdrückt werden. Gerade von Staphylococcen wissen wir, wie schlecht sie im Blut zu beeinflussen sind. Die Unterdrückung des Wachstums war hier ganz augenfällig. Die Kontrollplatten, die mit der gleichen Menge und dem gleichen Stamm beimpft wurden, wiesen ein üppiges Wachstum auf, während bei den zweiten Platten nur wenige zarte Kolonien zu erkennen waren, die sich auch in den folgenden Tagen nicht vermehrten.

Auch beim Atophanyl wurden zur Kontrolle reine Plattenversuche ausgeführt. Diese Versuche sind in Tabelle VII zusammengestellt. Wir gaben hier zu entsprechenden Agarmengen 0,001 bis 1,0 Atophanyl. Die ersten 2 Versuche wurden mit gewöhnlichem Agar ausgeführt, bei Versuch 3 und 4 benutzten wir Levinthalagar, um den Verhältnissen bei den früheren Versuchen näherzukommen. Bei 0,001 Atophanyl ist das Wachstum das gleiche wie bei der Kontrollplatte. Auch 0,01 Atophanyl läßt kaum eine Hemmung erkennen. Bei 0,1 ist die Unterdrückung des Wachstums bereits deutlich zu erkennen, die Menge von 0,5 genügt in den meisten Fällen, um das Wachstum völlig zu unterdrücken. Ein Unterschied zwischen gewöhnlichen Agarplatten und Levinthalplatten ist nicht zu erkennen. In Tabelle VI haben wir bei einem Patienten mit 28 kg Gewicht errechnet, welche Menge von Atophanyl im ccm Blut enthalten ist und kamen auf die Zahl 0,005 g. Hierbei war eine deutliche Hemmung des Bakterienwachstums

zu erkennen. Im reinen Reagensglasversuch war bei 0,01 kaum eine Wachstumshemmung zu verzeichnen. Wir müssen also annehmen, daß die Wirkung des Atophanyls im Körper viel intensiver ist als im Reagensglasversuch. Ob hierbei eine Mobilisierung von Abwehrkräften eine Rolle spielt, kann nicht entschieden werden. Gerade der Ausfall der Atophanylversuche zeigt, daß der reine Reagensglasversuch keinen sicheren Aufschluß über die Wirkung von Stoffen im Körper gibt. Wenn wir Tabelle IV mit Tabelle VII vergleichen, so ist das Bild beider fast völlig gleich. Vergleichen wir dagegen die Tabellen, bei denen die Stoffe durch den Körper geschickt wurden, miteinander, so sind die Differenzen sehr deutlich. In Tabelle VIII haben wir ähnlich wie in Tabelle V Bouillonversuche angestellt und die Wasserstoffionenkonzentration geprüft. Wir sehen, daß durch steigenden Zusatz von Atophanyl die P_H sich deutlich nach der sauren Seite hin verschiebt. Bei Zusatz von 1,0 Atophanyl wird die P_H von 7,59 auf 6,38 verändert. Schon diese Änderung dürfte genügen, um eine Bakterienwachstumshemmung zu erklären. Die Bouillonversuche an sich unterscheiden sich kaum von den reinen Plattenversuchen.

Der Ausfall dieser Versuche läßt erkennen, daß es mit der angewandten Methodik möglich ist, sich einen Einblick in die Wirkung eines Stoffes im menschlichen Körper zu verschaffen. Das Atophanyl wird heute gern bei akutem und chronischem Gelenkrheumatismus angewandt. Meist schon nach wenigen Injektionen gehen die Erscheinungen zurück, nach Fischer (14) sollen für die Atophanylbehandlung besonders frische Fälle geeignet sein. Manche Autoren nehmen an, daß bei dieser Behandlung Endocarditiden verhütet werden können. Man könnte diese Annahme möglicherweise der bakteriziden Kraft des Atophanyls zuschreiben; denn daß es sich bei der akuten Polyarthritis um eine Infektionskrankheit mit pyogenen Erregern handelt, wird heute allgemein angenommen. Aber auch bei chronischem Gelenkrheumatismus soll es günstig wirken. Komplikationen von Seiten des Herzens sollen keine Kontraindikation bilden. Mehrere Autoren (Zimmer [15], Adler [16], Fischer, Hoffmann [17]) berichten über gute Erfahrungen mit

Atophanyl bei Gelenkerkrankungen. Ausgezeichnete Erfolge hat Wessel (18) bei Neuralgien zu verzeichnen. Von Zimmer wurde das Atophanyl bei Pleuritiden angewandt; er sah hierbei rasches Zurückgehen der Entzündungserscheinungen und schnellere Resorption des Exsudates. Nach Ansicht van den Veldens (19) ist es sogar möglich, eine postoperative Pneumonie durch prophylaktische Injektion von Atophanyl zu verhüten. Taschenberg (20) und Brugsch (21) haben das Atophanyl bei Lebererkrankungen angewandt. Sie schreiben die günstige Wirkung der galletreibenden Fähigkeit des Präparates zu. Maillard (22) berichtet über seine Erfahrungen mit Atophanyl in der Augenheilkunde. Es wurde bei 80 Fällen von Skleritis, Iritis und Iridocyklitis angewandt. Schon nach 1—2 Injektionen war bei den auf rheumatischer Ätiologie beruhenden Erkrankungen eine prompte Wirkung zu verzeichnen. Etwa 6 Injektionen genügten in der Mehrzahl aller Fälle, um die Entzündungserscheinungen zum Schwinden zu bringen. Auch bei sympathischer Ophthalmie und bei perforierenden Verletzungen des Auges mit beginnenden Entzündungserscheinungen gelangte es zur Anwendung. Es würde zu weit führen, wollte ich all' die Arbeiten anführen, die sich mit der Wirksamkeit des Atophanyls beschäftigen. Fast jede Disziplin der Medizin hat es angewandt und Günstiges gesehen. So benutzte es Petermann (23) bei otogenen Erkrankungen, Lucke (24) bei Hautaffektionen insbesondere bei Herpes zoster, Puritus und Erythema nadosum. Auch die Erfahrungen, die an der Breslauer Klinik mit diesem Präparat gemacht wurden, sind befriedigend.

Wie sollen wir uns nach dem Ausfall vorstehender Versuche die gute klinische Wirkung des Atophanyls erklären? Von den meisten Autoren wird dem Atophanyl neben seiner antipyretischen und antiphlogistischen Wirkung noch eine analgetische Wirkung zugeschrieben, und es ist aus diesem Grunde besonders verständlich, daß es bei schmerzhaften Gelenkerkrankungen häufig Anwendung findet. Nach dem Ausfall unserer Versuche müssen wir dem Atophanyl darüber hinaus noch eine Bakterizidie zuerkennen. Es hat ferner den Anschein, als ob die Abwehrkräfte des Organismus durch die Atophanylinjektion angeregt werden.

Zusammenfassung.

Der Ausfall meiner Versuche läßt erkennen, daß die von Knauer angegebene Versuchsmethodik geeignet ist, Medikamente auf ihre Wirksamkeit im menschlichen Körper zu prüfen. Die Versuche mit Cylotropin zeigen, daß das Cylotropin im Blut nicht bakterizid wirkt, daß es erst im sauren Harn Formaldehyd abspaltet und nunmehr seine desinfizierende Kraft entfalten kann. Im Gegensatz zum Cylotropin wirkt das Atophanyl bereits in der Blutbahn und scheint geeignet zu sein, den Körper im Kampfe gegen rheumatische — vielleicht auch andere pyogene — Infektionen wirksam zu unterstützen.

Tabelle I

	10 ccm Agar + 1 ccm Blut beimpft mit:				10 ccm Agar + 1 ccm Blut nach Injektion von 10 ccm Cylotropin intravenös beimpft mit:			
	Staphylococcus aureus	Streptococcus viridans	Pneumococcen	Bakterium Coli	Staphylococcus aureus	Streptococcus viridans	Pneumococcen	Bakterium Coli
Platte I								
Stunden 24	+	+	+	+	+	(+)	+	+
„ 48	+	+	+	+	+	+	+	+
Platte II								
Stunden 24	+	+	+	+	+	(+)	(+)	+
„ 48	+	+	+	+	+	+	+	+
Platte III								
Stunden 24	+	+	+	+	+	+	+	+
„ 48	+	+	+	+	+	+	+	+
Platte IV								
Stunden 24	+	+	+	+	+	+	+	+
„ 48	+	+	+	+	+	+	+	+
Platte V								
Stunden 24	+	+	+	+	+	(+)	+	+
„ 48	+	+	+	+	+	(+)	+	+
Platte VI								
Stunden 24	++	+	++	++	Θ	(+)	++	++
„ 48	++	+	++	++	Θ	((+))	++	++

Tabelle II

	1,0 ccm Urin + 10 ccm Agar beimpft mit:				Nach Injektion von 10 ccm Cylotropin wie nebenstehend beimpft mit:			
	Staphylococcus aureus	Streptococcus viridans	Pneumococcen	Bakterium Coli	Staphylococcus aureus	Streptococcus viridans	Pneumococcen	Bakterium Coli
Platte I								
Stunden 24	(+)	(+)	(+)	+	(+)	(+)	(+)	+
„ 48	(+)	(+)	((+))	+	(+)	(+)	(+)	+
Platte II								
Stunden 24	+	+	+	++	Θ	(+)	+	++
„ 48	+	+	+	++	Θ	(+)	+	++
Platte III								
Stunden 24	+	+	+	+	(+)	((+))	+	+
„ 48	+	(+)	+	+		((+))	+	+
Platte IV								
Stunden 24	(+)	Θ	(+)	(+)	+	Θ	+	+
„ 48	+	Θ	+	+	+	Θ	+	+
	1,5 ccm Urin + 10 ccm Agar				1,5 ccm Urin + 10 ccm Agar			
Platte V								
Stunden 24	(+)	Θ	Θ	+	+	Θ	+	+
„ 48	(+)	Θ	(+)	(+)	+	Θ	(+)	+
Platte VI								
Stunden 24	++	+	+	++	Θ	(+)	(+)	++
„ 48	++	+	+	++	Θ	(+)	(+)	++
Platte VII								
Stunden 24	(+)	Θ	(+)	+	(+)	Θ	(+)	+
„ 48	(+)	(+)	(+)	+	(+)	Θ	(+)	+
Platte VIII								
Stunden 24	+	+	+	++	(+)	(+)	+	++
„ 48	+	+	+	++	(+)	+	+	++

Tabelle III

	1,0 ccm angesäuerter Urin + 10 ccm Agar beimpft mit:				1,0 angesäuerter Urin + 10 ccm Agar nach Injektion von 10 ccm Cylotropin beimpft mit:			
	Staphylococcus aureus	Streptococcus viridans	Pneumococcen	Bakterium Coli	Staphylococcus aureus	Streptococcus viridans	Pneumococcen	Bakterium Coli
Platte I								
Stunden 24	+	(+)	(+)	++	Θ	Θ	((+))	((+))
„ 48	+	+	+	++	Θ	Θ	((+))	((+))
Platte II								
Stunden 24	++	+	+	++	((+))	Θ	((+))	((+))
„ 48	++	+	+	++	((+))	Θ	((+))	((+))
Platte III								
Stunden 24	++	(+)	+	++	Θ	Θ	((+))	(+)
„ 48	++	(+)	+	++	Θ	Θ	((+))	(+)
Platte IV								
Stunden 24	++	+	+	++	((+))	Θ	(+)	(+)
„ 48	++	+	+	++	((+))	Θ	(+)	(+)
Platte V								
Stunden 24	++	(+)	+	++	((+))	Θ	((+))	(+)
„ 48	++	(+)	+	++	((+))	Θ	((+))	(+)
Platte VI								
Stunden 24	++	+	+	++	((+))	Θ	((+))	(+)
„ 48	++	+	+	++	((+))	Θ	((+))	(+)

Tabelle IV

Platten	Cylotropin	Agar	Nach 24 Stunden				Nach 48 Stunden			
			Coli	Pneumoc.	Aureus	Viridans	Coli	Pneumoc.	Aureus	Viridans
I	0,0	10,0	+	+	+	+	+ +	+ +	+ +	+ +
II	0,001	9,9	+	Θ	+	+	+	(+)	+	+
III	0,01	9,9	+	Θ	Θ	Θ	+	Θ	Θ	Θ
IV	0,1	9,9	Θ	Θ	Θ	Θ	Θ	Θ	Θ	Θ
V	0,5	9,5	Θ	Θ	Θ	Θ	Θ	Θ	Θ	Θ
VI	1,0	9,0	Θ	Θ	Θ	Θ	Θ	Θ	Θ	Θ
I	0,0	10,0	+	+	+	+	+ +	+ +	+ +	+ +
II	0,001	9,9	+	+	+	+	+ +	+ +	+ +	+ +
III	0,01	9,9	+	(+)	+	(+)	+ +	+ +	+ +	+ +
IV	0,1	9,9	+	Θ	Θ	Θ	+	Θ	Θ	Θ
V	0,5	9,5	Θ	Θ	Θ	Θ	(+)	Θ	Θ	Θ
VI	1,0	9,0	Θ	Θ	Θ	Θ	Θ	Θ	Θ	Θ
I	0,0	10,0 Levinthalagar	+	+	+	+	+ +	+ +	+ +	+ +
II	0,001	9,9	+	+	+	+	+ +	+ +	+ +	+ +
III	0,01	9,9	+	(+)	(+)	+	+ +	+	(+)	+
IV	0,1	9,9	+	Θ	Θ	Θ	+	Θ	+	Θ
V	0,5	9,5	Θ	Θ	Θ	Θ	Θ	Θ	Θ	Θ
VI	1,0	9,0	Θ	Θ	Θ	Θ	Θ	Θ	Θ	Θ
I	0,0	10,0 Levinthalagar	+	+	+	+	+ +	+ +	+ +	+ +
II	0,001	9,9	+	(+)	+	(+)	+ +	+ +	+ +	+ +
III	0,01	9,9	+	+	Θ	Θ	+	+	+	+
IV	0,1	9,9	+	Θ	Θ	Θ	+	Θ	Θ	Θ
V	0,5	9,5	Θ	Θ	Θ	Θ	Θ	+	Θ	Θ
VI	1,0	9,0	Θ	Θ	Θ	Θ	Θ	Θ	Θ	Θ

Tabelle V

Platten	Cylotropin	Bouillon	P_H	Nach 24 Stunden				Nach 48 Stunden			
				Coli	Pneumoc.	Aureus	Viridans	Coli	Pneumoc.	Aureus	Viridans
I	0,0	10,0	$P_H = 7{,}16$	+ +	+ +	+ +	+	+ +	+ +	+ +	+ +
II	0,001	9,9	$P_H = 7{,}26$	+ +	+	+ +	+ +	+ +	+ +	+ +	+ +
III	0,01	9,9	$P_H = 7{,}30$	+ +	(+)	+ +	+ +	+ +	+ +	+ +	+ +
IV	0,1	9,9	$P_H = 7{,}37$	+ +	Θ	+ +	+	+ +	Θ	+ +	+
V	0,5	9,5	$P_H = 7{,}61$	+	Θ	+	Θ	+	Θ	+	+
VI	1,0	9,0	$P_H = 7{,}57$	Θ	Θ	Θ	Θ	Θ	Θ	Θ	Θ

Nach 24 stündiger Bebrütung wurde die Bouillonkultur auf gewöhnliche Agarplatten weiter verimpft; die Resultate sind in der Tabelle aufgeführt.

Tabelle VI

	1 ccm Blut + 10 ccm Agar beimpft mit:				2 ccm Blut + 10 ccm Agar nach intravenöser Injektion von 10 ccm Atophanyl beimpft mit:			
	Staphylococcus aureus	Streptococcus viridans	Pneumococcen	Bakterium Coli	Staphylococcus aureus	Streptococcus viridans	Pneumococcen	Bakterium Coli
Platte I								
Stunden 24	+ +	+ +	+ +	+ +	((+))	((+))	((+))	(+)
„ 48	+ +	+ +	+ +	+ +	((+))	((+))	((+))	(+)
Platte II								
Stunden 24	+	Θ	+	+	(+)	Θ	(+)	(+)
„ 48	+	Θ	+	+	(+)	Θ	(+)	(+)
Platte III								
Stunden 24	+	+	+	+	(+)	Θ	((+))	(+)
„ 48	+	+	+	+	(+)	Θ	((+))	(+)
Platte IV								
Stunden 24	+	+	(+)	+	((+))	((+))	((+))	(+)
„ 48	+	+	(+)	+	((+))	((+))	(+)	(+)

Tabelle VI (Fortsetzung)

	1 ccm Blut + 10 ccm Agar beimpft mit:				2 ccm Blut + 10 ccm Agar nach intravenöser Injektion von 10 ccm Atophanyl beimpft mit:			
	Staphylococcus aureus	Streptococcus viridans	Pneumococcen	Bakterium Coli	Staphylococcus aureus	Streptococcus viridans	Pneumococcen	Bakterium Coli
Platte V								
Stunden 24	+	(+)	+	+	((+))	((+))	((+))	(+)
„ 48	+	(+)	+	+	((+))	((+))	((+))	(+)
Platte VI								
Stunden 24	+	+	+	+	((+))	((+))	Θ	(+)
„ 48	+	+	+	+	((+))	(+)	((+))	(+)
Platte VII								
Stunden 24	+	+	+	+	(+)	((+))	((+))	+
„ 48	+	+	+	+	(+)	(+)	((+))	+
Platte VIII								
Stunden 24	+	+	+	+	(+)	((+))	((+))	+
„ 48	+	+	+	+	((+))	(+)	((+))	+
Platte IX								
Stunden 24	+	+	+	+	+	(+)	(+)	+
„ 48	+	+	+	+	(+)	(+)	((+))	+
Platte X								
Stunden 24	+	+	+	+	(+)	((+))	(+)	(+)
„ 48	+	+	+	+	(+)	(+)	((+))	(+)

Tabelle VII

Platten	Atophanyl	Agar	Nach 24 Stunden				Nach 48 Stunden			
			Coli	Pneumoc.	Aureus	Viridans	Coli	Pneumoc.	Aureus	Viridans
I	0,0	10,0	+	+	+	+	+ +	+ +	+ +	+ +
II	0,001	9,9	+	+	+	+	+ +	+ +	+ +	+ +
III	0,01	9,9	+	(+)	+	+	+	+	+	+
IV	0,1	9,9	+	Θ	Θ	Θ	+	Θ	Θ	Θ
V	0,5	9,5	Θ	Θ	Θ	Θ	Θ	Θ	Θ	Θ
VI	1,0	9,0	Θ	Θ	Θ	Θ	Θ	Θ	Θ	Θ
I	0,0	10,0	+	+	+	+	+ +	+ +	+ +	+ +
II	0,001	9,9	+	+	+	+	+ +	+ +	+ +	+ +
III	0,01	9,9	+	+	+	+	+ +	+ +	+ +	+ +
IV	0,1	9,9	(+)	(+)	(+)	(+)	+	+	+	+
V	0,5	9,5	(+)	Θ	Θ	Θ	+	Θ	Θ	Θ
VI	1,0	9,0	Θ	Θ	Θ	Θ	Θ	Θ	Θ	Θ
I	0,0	10,0 Levinthal-agar	+	+	+	+	+ +	+ +	+ +	+ +
II	0,001	9,9	+	+	+	+	+ +	+ +	+ +	+ +
III	0,01	9,9	+	+	+	+	+	+	+	+
IV	0,1	9,9	+	(+)	+	(+)	+	+	+	+
V	0,5	9,5	(+)	Θ	Θ	Θ	+	Θ	Θ	Θ
VI	1,0	9,0	Θ	Θ	Θ	Θ	Θ	Θ	Θ	Θ
I	0,0	10,0 Levinthal-agar	+	+	+	+	+ +	+ +	+ +	+ +
II	0,001	9,9	+	+	+	+	+ +	+ +	+ +	+ +
III	0,01	9,9	+	+	+	+	+ +	+ +	+ +	+ +
IV	0,1	9,9	(+)	(+)	(+)	(+)	+	+	+	+
V	0,5	9,5	+	Θ	Θ	Θ	+	Θ	Θ	Θ
VI	1,0	9,0	Θ	Θ	Θ	Θ	Θ	Θ	Θ	Θ

Tabelle VIII

Platten	Atophanyl	Bouillon	P_H	Nach 24 Stunden				Nach 48 Stunden			
				Coli	Pneumoc.	Aureus	Viridans	Coli	Pneumoc.	Aureus	Viridans
I	0,0	10,0	$P_H = 7{,}59$	+ +	+ +	+ +	+	+ +	+ +	+ +	+ +
II	0,001	9,9	$P_H = 7{,}14$	+ +	+ +	+ +	+	+ +	+ +	+ +	+ +
III	0,01	9,9	$PH = 7{,}01$	+ +	+	+ +	+	+ +	+	+ +	+
IV	0,1	9,9	$P_H = 6{,}94$	+ +	(+)	+	(+)	+ +	+	+ +	+
V	0,5	9,5	$P_H = 6{,}80$	+	(+)	(+)	Θ	+	+	+	Θ
VI	1,0	9,0	$P_H = 6{,}38$	Θ	Θ	Θ	Θ	Θ	Θ	(+)	Θ

Nach 24 stündiger Bebrütung wurde die Bouillonkultur auf gewöhnliche Agarplatten weiter verimpft. Die Resultate sind in der Tabelle aufgeführt.

Literaturverzeichnis.

1. Ehrlich, Zeitschrift für ärztliche Fortbildung, 1909
2. Blumenthal, Deutsche med. Wochenschrift, 1911
3. Bacelli, Deutsche med. Wochenschrift, 1910
4. Morgenroth, Berliner Klinische Wochenschrift 1911
5. Knauer, Zeitschrift für experimentelle Medizin, z. Zt. im Druck
6. Picard, Klinische Wochenschrift, 1922, Nr. 12
7. Perl, Monatsschrift für Kinderheilkunde, Bd. 34, H. 1
8. Kaufmann, Therapie der Gegenwart, 1925. H. 9
9. Schaarf, Therapie der Gegenwart, 1925, H. 9
10. Schreyer, Deutsche med. Wochenschrift, 1928. Bd. I
11. Hinsberg, „ „ „ 1928
12. Josefson, Jahrbuch für Kinderheilkunde, Bd. 76
13. Schagan, „ „ „ „ 119
14. Fischer, Therapie der Gegenwart, 1925, Nr. 3
15. Zimmer, „ „ „ 1925, „ 9
16. Adler, „ „ „ 1927, „ 23
17. Hoffmann, Zentralblatt für Chirurgie, 1927, Nr. 10
18. Wessel, Medizinische Klinik, 1924, Nr. 21
19. Van den Velden, Zentralblatt f. Chirurgie, 1923, S. 1266
20. Taschenberg, Deutsche med. Wochenschrift, 1925, Nr. 39
21. Brugsch, Therapie der Gegenwart, 1928, H. I
22. Maillard, Münchener med. Wochenschrift, 1926, Nr. 44
23. Petermann, Klinische Wochenschrift, 1926, Nr. 10
24. Lucke, Medizinische Klinik, 1926, Nr. 33

Lebenslauf.

Ich, Rose Fleischmann, evangelischer Konfession, Tochter des Studienrats, Professor Dr. Eugen Fleischmann, wurde am 24. November 1905 in Breslau geboren. Von Ostern 1912 bis Ostern 1919 besuchte ich die Cäcilienschule in Breslau, von Ostern 1919 die Studienanstalt der Viktoriaschule, die ich Ostern 1925 mit dem Reifezeugnis verließ. Im Mai 1925 wurde ich in der Medizinischen Fakultät der Breslauer Universität immatrikuliert. Ich studierte an den Universitäten Innsbruck, Königsberg, und Breslau. Im März 1927 bestand ich das medizinische Vorexamen, am 21. Juni 1930 das Staatsexamen. Das praktische Jahr absolvierte ich an der I. Inneren Abteilung des Augusta-Viktoria-Krankenhauses, Berlin-Schöneberg. Am 15. August 1931 erhielt ich die Approbation. Seit Oktober 1931 arbeite ich an der Universitäts-Kinderklinik in Breslau.